动 物 学 研 究 1995, 16 (2): 173—177 CN 53-1040/Q ISSN 0254-5853
Zoological Research

高分子聚合物 HFMC 注入猕猴输精管后附睾的远期组织病理学变化

岳利民 何亚平 罗自强 姚先莹 李光蓉 张金虎
(华西医科大学 成都 610041)
白寿昌 邹淑荃 徐若璞
(中国科学院昆明动物研究所 650223) (中国科学院成都有机化学研究所 610044)

摘要 本实验采用7只成年雄性猕猴，经双侧阴囊上方切口暴露输精管，由近附睾端向远侧注射高分子聚合物 HFMC，剂量分别为 30 mg/侧(1只)，60 mg/侧(3只)，100mg/侧(3只)，分别于术后 2.5 及 3.5 年处死动物，取附睾组织进行光镜及电镜观察。结果表明：注射不同剂量 HFMC 2.5 年后，动物附睾头、体、尾各部光镜观察所见主要改变为上皮细胞局灶性轻度水样变性，少许上皮细胞脱落，个别管腔扩张，局部间质少量炎细胞浸润。3.5 年后取材光镜观察附睾组织无明显异常。不同时间取材进行电镜观察所见超微结构变化主要为上皮细胞内线粒体肿胀，部分线粒体及内织网呈空泡改变，附睾管腔内精子均有一定程度损伤。

上述结果提示：HFMC 注入输精管后，由于释放 H^+ 及暂时阻断输精管可能使附睾组织结构受到一定程度影响，并且直接或间接地影响附睾精子赖以成熟或贮存的内环境。这可能是 HFMC 输精管注射节育的可能机理之一。随着 HFMC 的消失，组织结构可能逐渐恢复。

关键词 高分子聚合物 HFMC，猕猴，附睾 避孕药

高分子聚合物 HFMC 是由甲基丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸-甲基丙烯羟乙酯聚合而成的三元共聚物。大量动物实验证明，该聚合物注入输精管具有缓慢释放 H^+ 改变生殖道内环境，杀伤精子及暂时完全或不完全阻断精子通道实现抗生育的作用，并且随着聚合物缓慢地溶解排出，生育力又可自然恢复的特点。目前猕猴实验避孕已达 3—4 年之久，证明该 HFMC 注入猕猴输精管抗生育的有效性。本文目的在于观察 HFMC 注入猴猴输精管对其附睾组织结构的影响及其恢复正常的可能性。

1 材料和方法

1.1 实验动物

实验用成年具生育能力的雄猴 7 只，选自中国科学院昆明动物研究所常年饲养的猕猴。

1.2 化学试剂

10%HFMC 由中国科学院成都有机化学研究所提供。注射剂量每侧输精管分别

本文 1994 年 5 月 12 日收到，同年 10 月 5 日修回

为30 mg／侧(0.3 ml)1只；60 mg／侧(0.6 ml)3只；100 mg／侧(1 ml)3只。

1.3 手术方式

在双侧阴囊上方做约2 cm的切口，暴露输精管，在距附睾端约3 cm处向输精管远端注射一定剂量的HFMC，再注射0.1 ml沉淀剂。注射的同时，在距穿刺点约8 cm处暂时阻断输精管远端，注射后压迫穿刺部位约3 min，透过暴露的输精管壁可见形成的HFMC的白色沉淀。

分别于手术后2.5年处死30 mg剂量猴1只，60 mg剂量猴2只，100 mg剂量猴2只，于术后3.5年处死60 mg剂量猴1只，100 mg剂量猴1只。由附睾头、体和尾各部取材，常规组织学切片，HE染色，光镜观察，同时常规制作超薄制片，枸橼酸铅和醋酸铀染色，透射电镜观察。

2 结果

2.1 光镜观察

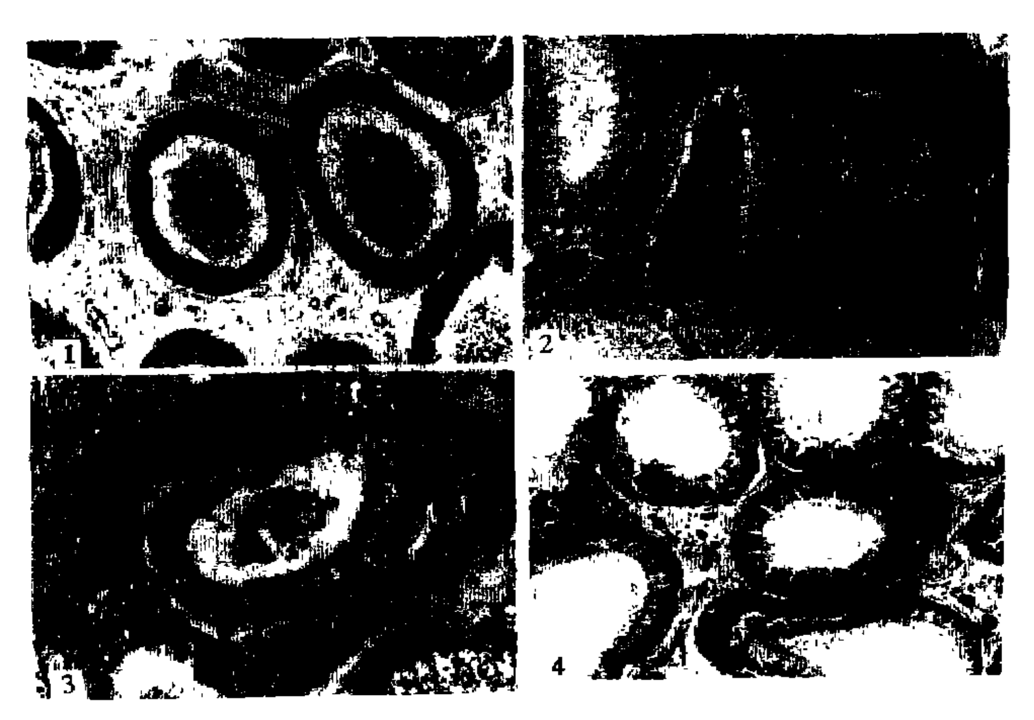


图1—4 光镜观察

Fig. 1-4 Light microscopical observation on epididymides of rhesus monkey

1. 注射HFMC 2.5年后，附睾头部上皮无明显异常。(The 2.5 year, showing no obvious abnormality of caput epididymal epithelium) HE × 100
2. 注射HFMC 2.5年后，附睾头部上皮细胞轻度水样性变。(The 2.5 year, showing the slight watery degeneration in caput epididymal epithelium) HE × 100
3. 注射HFMC 2.5年后，附睾头部部分上皮细胞脱落，间质有炎细胞浸润。(The 2.5 year, showing the falling of some epithelial cells in caput epididymis and some inflammatory cells infiltration occured in interstitial spaces) HE × 100
4. 注射HFMC 3.5年后，附睾头部基本正常与图1相似。(The 3.5 year, showing almost normal caput epididymal epithelium nearly similar to that of Fig.1) HE × 100

2.1.1 注射HFMC 2.5年后取材观察结果表明附睾头、体、尾各部上皮有局灶性轻度水样变性，并伴有少许上皮细胞脱落，个别附睾管腔扩张。3例间质有少量炎细胞浸润，两侧间质内有局灶性肉芽肿，余未见明显异常(图1、2、3)。

2.1.2 注射HFMC 3.5年的两只猴取材观察结果显示附睾头、体、尾上皮变性不明显，附睾管无明显扩张，间质改变亦不明显(图4)。

2.2 电镜观察

2.2.1 2.5年取材的组织超微结构显示上皮细胞膜完整，细胞间紧密连接清晰可见(图5)；细胞内各种细胞器丰富，且呈正常分布，核周尤其是靠细胞基底部内质网较多(图6)。主要的异常改变为部分线粒体肿胀，少数线粒体及内织网呈空泡改变(图7)。管腔内精子损伤明显，主要表现为精子顶体膜扩张，断裂，精子颈部线粒体肿胀(图8)。

2.2.2 3.5年取材所观察到的组织超微结构改变与2.5年观察结果相似。

以上光镜及电镜所观察到的组织结构的改变在不同剂量的猴中似无明显差异。

3 讨论

向输精管远端注射HFMC时，如暂时阻断其远端可能使一定量的HFMC返流至附睾，同时当HFMC在输精管沉积后，在一定时期内可以完全或不完全阻断输精管使附睾有一定程度的淤积，因而注射HFMC 2.5年取材观察，光镜下可见附睾上皮变性，附睾管腔扩张。电镜观察所见主要改变为线粒体肿胀，部分线粒体及内织网空泡改变，同时附睾管腔内精子均有一定程度损伤，主要表现为精子顶体膜的扩张、断裂。精子的这些改变与体外实验HFMC直接作用于精子所见改变一致。因上述观察是在注射HFMC的远期2.5及3.5年进行的，根据同批实验猴所进行的生育力观察，注射HFMC后2.5年一些实验猴的生育能力已趋于恢复，因而推测上述改变在注射HFMC后的有效避孕期内可能更明显。

附睾上皮具有活跃的吸收，分泌功能、线粒体是细胞的动力工厂，上皮细胞的结构改变必然会影响其功能状态，从而影响精子赖以成熟和贮存的内环境。因此，HFMC输精管注射节育的机制除既往实验证实的是通过H^+直接损伤精子外，在体内还可由于H^+的释放及一定程度暂时阻断输精管，因而直接或间接通过改变附睾组织结构从而影响附睾内环境间接损伤精子。

由于在一定时期内，沉淀的HFMC对输精管有一定程度的阻塞使附睾压力增高以及HFMC对组织的化学作用，因而在一些猴猴可能导致部分附睾管破裂，精子外漏而引起局灶性肉芽肿及间质炎性浸润。

注射HFMC 3.5年后，虽然电镜观察仍有上皮细胞内线粒体肿胀，但光镜观察已基本正常，似提示随着时间的推移，HFMC不断溶解排出，附睾结构可逐渐恢复正常。这也可能是HFMC输精管注射避孕一定时间后，生育力可复的原因之一。在对本次实验猴所进行的先期生育力观察中，其中部分猴生育力恢复的结果也支持了这一结论，这就为输精管注射HFMC用于男性节育的可行性提供了初步组织学依据。

鉴于猕猴来源困难，因而用于组织学及电镜研究的实验猴数量有限，难于进行系统及动态的观察，这部分工作将以兔及大鼠的实验补充。

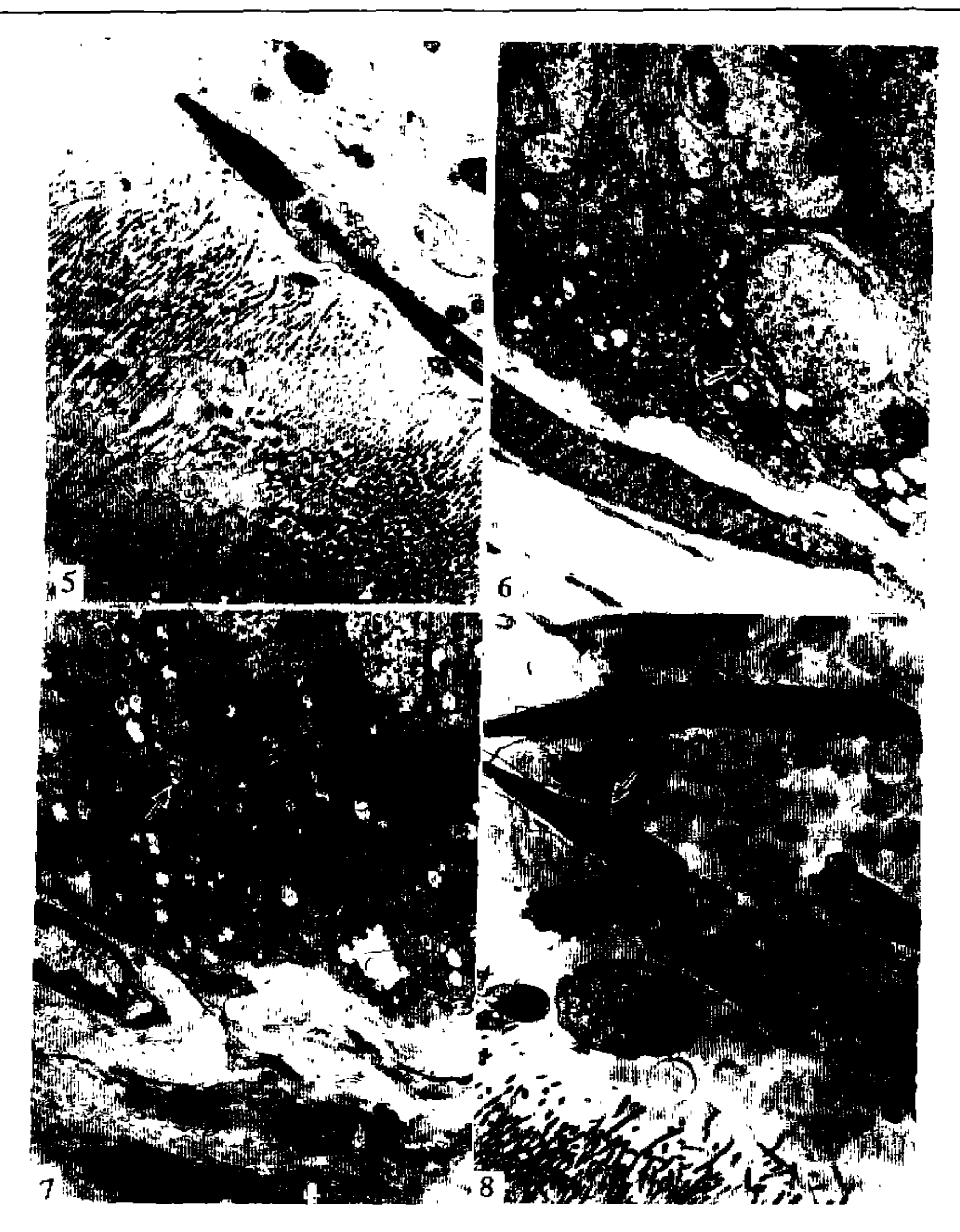


图5—8 电镜观察

Fig. 5-8 Electron microscopical observation on epididymides of rhesus monkey

5 注射HFMC 3.5年后，附睾上皮细胞顶部微绒毛丰富，细胞间紧密连接清晰可见，腔内精子顶体膜损伤。(The 3.5 year, showing the abundant microvilli at the top part of epithelium, tight junction between cells and damaged sperm acrosome membrane in the lumen) EM ×4000

6. 注射HFMC 2.5年后，附睾皮皮细胞基底部有丰富细胞器，内质网轻度空泡样变。(The 2.5 year, showing abundant cellular organelles in the basal part of epididymal epithelium with slight vacuolar change of endoplasmic reticulum) EM ×3500

7 注射HFMC 3.5年后，上皮细胞，间质平滑肌细胞的线粒体肿胀。(The 3.5 year, showing swelling of

mitochondria in epithelium cells and in interstitial smooth muscles) EM ×3000

8 注射HFMC 3.5年后，附睾腔内精子顶体膜扩张、断裂。(The 3.5 year, showing expansion and breakage of the sperm acrosome membrane within epididymaltubles) EM ×6000)

参 考 文 献

白寿昌等，1991 猕猴输精管注射高分子聚合物的抗生育试验初报．动物学研究，12(4)：375—380.

向大昌等，1991 不同浓度HFMC对大鼠输精管通畅与生育可复性的影响．华西医科大学学报，22(4)：379—384.

何亚平等，1992 大鼠输精管内注射HFMC节育后输精管pH值测定．四川生理科学杂志，14(2，3)：15.

罗自强等，1990 输精管内注射高分子聚合物HFMC非堵塞性化学避孕以及抗生育可复性的动物实验研究．生物医学工程杂志，7(3)：179—186

谢文英等，1991 男性学．上海：上海科学技术出版社．第1版 36—40

Oswin B M A, Perera B V, 1978 Changes in the structure and function of the testes and epididymides in vasectomized rams. *Fertility and Sterility* 29(3): 354–359

LONG–TERM HISTO–PATHOLOGICAL CHANGES OF RHESUS MONKEY EPIDIDYMIDES BY INTRA–VASA DEFERENS INJECTION OF HFMC

Yue Limin He Yaping Luo Ziqiang Yao Xiangyun Li Guangrong Chang Jinhu

(*West China University of Medical Sciences, Chengdu* 610041)

Bai Shouchang Zou Shuquan

(*Kunming Institute of Zoology, the Chinese Academy of Sciences,* 650223)

Xu Ruopu

(*Chengdu Institute of Organic Chemistry, the Chinese Academy of Sciences,* 610044)

Abstract

Seven male rhesus monkeys were used for the investigation of the histopathological changes of epididymides in the 2.5th and 3.5th years after intra–vasa deferens injection of high molecular polymer HFMC. Various dosages of HFMC (Hydrogel for male contraception) were given to the animals; 30mg per vas deferens for 1 animal, 60mg for 3 and 100mg for 3.

The light microscopic observation showed that there were slight local watery degeneration of epididymal epithelium, falling of some epithelial cells and expansion of lumen in some epididymal tubules in the 2.5th year following intra vas injection of HFMC but no obvious abnormality was found under light microscope in the 3.5th year.

The main ultrastructure changes in the 2.5th year showed the swelling of mitochondria, slight vacuolar change of endoplasmic reticulum and damage of sperms in the epididymal tubles. The ultrastructure changes in the 3.5th year were similar to those in the 2.5th year.

It is suggested that HFMC may directly or indirectly affect the epididymal structure and the epididymal enviroment due to its gradual release of H^+ as well as its partial and temporary occlusion of vasa deferens. This may be one of the reasons for its male contraceptive action. However, it seems that pathological may be restored after HFMC is progressively dissolved and excereted.

Key words High molecular copolymer HFMC, Rhesus monkeys, Epididymides